

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/086417 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/70,
A61P 25/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/01203

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. April 2003 (10.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 753.7 10. April 2002 (10.04.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): TROMMSDORFF GMBH & CO. KG
ARZNEIMITTEL [DE/DE]; Trommsdorffstrasse 2-6,
52475 Alsdorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEDDING-ECK-
ERICH, Monika [DE/DE]; Pescher Strasse.4, 41564
Kaarst (DE).(74) Anwalt: ARTH, Hans-Lothar; Innovations- und Grün-
derzentrum Biotechnologie IZB, Am Klopferspitz 198,
82152 Planegg (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF PYRIMIDINE NUCLEOTIDES FOR THE TREATMENT OF AFFECTIONS OF THE PERIPHERAL NER-
VOUS SYSTEM(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PYRIMIDINNUKLEOTIDEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHÄDIGUNGEN DES
PERIPHEREN NERVENSYSTEMS(57) Abstract: The invention relates to the use of a pyrimidine nucleotide for treating affections of the peripheral nervous system,
particularly polyneuropathies, neuritides, and myopathies, and the use thereof for stimulating the regeneration of nerves.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Pyrimidinnukleotids zur Behandlung von Schädigungen des
peripheren Nervensystems, insbesondere von Polyneuropathien, Neuritiden und Myopathien, sowie die Verwendung zur Stimulation
der Nervenregeneration.

WO 03/086417 A1

VERWENDUNG VON PYRIMIDINUKLEOTIDEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHÄDIGUNGEN DES PERIPHEREN NERVENSYSTEMS

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Pyrimidinnukleotids zur Behandlung
10 von Schädigungen des peripheren Nervensystems, insbesondere von Polyneuropathien, Neuritiden und Myopathien, sowie die Verwendung zur Stimulation der Nervenregeneration.

Nervenverletzungen sind Ereignisse, die in der Traumatologie an erster Stelle
15 stehen aber auch im Gefolge entzündlich-, metabolisch-, endokrin-, vaskulär- und toxisch-bedingter Erkrankungen auftreten.

Wissenschaftliche Erkenntnisse lassen vermuten, daß Axone für die
Funktionsfähigkeit von peripheren Nerven von Bedeutung sind, da sie für die
20 Transport- und Leitfähigkeit von Versorgungssubstanzen und Informationen wichtig zu sein scheinen.

Kommt es zu einer Nervenschädigung mit Durchtrennung von Nervenbahnen, so
setzt im Läsionsbereich eine Aussprossung von Axonen ein, und im Nerv läßt sich
25 eine Form eines eigenen Reparatursystems erkennen, das zur Regeneration von Nerven etwa im Fall der Polyneuropathie führt.

Experimentell wurden drei Phasen beim Reparatursystem erkannt.

1. Eine Latenzphase vom 1. bis 2. Tag nach dem Trauma.
30 Das Axon degeneriert an der Läsionsstelle. Es kommt zur Fragmentierung. Auch das Myelin des Hüllgewebes wird von diesem Prozeß erfaßt und zerfällt innerhalb von etwa 8 Tagen.
2. Eine Regenerationsphase vom 2. bis 12. Tag.
35 Am proximalen und distalen Stumpf des durchtrennten Nervenbereichs teilen sich die Schwannschen Zellen. Ein junges Axon sproßt aus und akkumuliert Proteine, Lipide und RNA. Büngnersche Bänder bemühen sich, die Verbindung zwischen den durchtrennten Faserstücken wieder aufzubauen. An dieser Leitstruktur wandert das junge Axon entlang.

3. Eine Reifungsphase vom 12. bis 90. Tag.

Die neue Nervenfaser nimmt infolge der Myelinisierung an Dicke zu. Neue Zellstrukturen bilden sich.

- 5 Damit dieses Reparatursystem funktioniert, bedarf es bestimmter Substrate wie Cytidin und Uridin, welche als Energiespender wirken. Nukleinsäuren sind die Basis der Nervenregeneration. Nukleoside werden von den Nervenzellen aufgenommen und zu Nukleotiden umgesetzt. Nukleotide gelangen in die Axone, die maßgeblich am Regenerationsprozeß beteiligt sind. Cytidin und Uridin
10 bewirken dabei die Neusynthese von Strukturbestandteilen der Nervenzelle (J. Cervos-Navarro, Ärzte Zeitung, 1992, Nr. 131, S. 2).

- 15 In klinischen Studien an Patienten mit einer Polyneuropathie führte die externe Applikation eines Gemisches aus Cytidin und Uridin zu einer Besserung der typischen Polyneuropathiesymptome.

- 20 Eine Studie an Wistarratten belegte die gute Wirksamkeit der Wirkstoffkombination von Uridinmonophosphat (UMP) und Cytidinmonophosphat (CMP) in bezug auf die Regeneration traumatisch geschädigter peripherer Nerven.

- 25 In dieser Versuchsreihe wurde einer Gruppe von Versuchstieren UMP, einer anderen CMP und einer weiteren ein Gemisch aus UMP und CMP verabreicht. Nur die Gruppe, welche die Wirkstoffkombination aus UMP und CMP erhalten hatte, zeigte eine vergrößerte Faserfläche auf der Basis erweiterter Myelinscheidenflächen. Die Strukturanalyse der Nervenfasern belegte, daß in der UMP/CMP-Gruppe eine merkliche Vergrößerung der mittleren Faserfläche eingetreten war, die durch vergrößerte Myelin- und Axonflächen bedingt war.

- 30 Die Versuchstiere, welche nur die Einzelsubstanzen UMP oder CMP erhalten hatten, zeigten keine vergleichbaren Resultate (B Wattig et al., Zeitschrift für klinische Medizin, 1991, 46, 1371-1373).

- 35 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde physiologisch gut verträgliche Substanzen bereitzustellen, welche zur Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems sowie zur Stimulation der Nervenregeneration eingesetzt werden können.

Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre des unabhängigen Anspruchs 1 gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen, Aspekte und Details der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß es zur Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems sowie zur Stimulation der Nervenregeneration nicht einer Wirkstoffkombination von mindestens 2 Pyrimidinnukleotiden bedarf, sondern die Einzelsubstanzen eine hervorragende Wirkung zeigen.

Entgegen den oben erwähnten Erkenntnissen aus der Tierversuchsstudie, welche den Einzelsubstanzen UMP und CMP eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems bzw. der Nervenregeneration absprechen, konnte nachgewiesen werden, daß UMP als auch CMP eine hohe Wirksamkeit bei dieser Indikation aufweisen.

Somit betrifft die Erfindung die Verwendung eines einzelnen Pyrimidinnukleotids zur Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems und/oder zur Stimulation der Nervenregeneration. Als Beispiele für Schädigungen des peripheren Nervensystems gelten beispielsweise Polyneuropathien, Neuritiden und Myopathien.

Bevorzugte Indikationen sind degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule, diabetische Polyneuropathien, Polyneuropathien nach Alkoholabusus, andere toxische Polyneuropathien, Facialisparesie, Gesichtsnuralgien, multiple Sklerose, Wurzelneuritiden, Zervikalsyndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Ischialgie, Lumbago, Interkostalneuralgie, Trigeminusneuralgie sowie Herpes zoster.

Als Pyrimidinnukleotide eignen sich vorzugsweise Uridin-5'-monophosphat, Uridin-5'-diphosphat, Uridin-5'-triphosphat, Cytidin-5'-monophosphat, Cytidin-5'-diphosphat oder Cytidin-5'-triphosphat. Insbesondere eignen sich von diesen Uridinphosphaten und Cytidinphosphaten für den erfindungsmäßigen Einsatz UMP und CMP, wobei UMP dem CMP noch vorzuziehen ist.

Das Pyrimidinnukleotid wird in einer täglichen Dosis von 1 – 100 mg, bevorzugt von 5 – 50 mg, weiterhin bevorzugt 7 bis 40 mg und insbesondere bevorzugt von 10 bis 35 mg eingesetzt.

- 5 Eine weitere Verwendung eines Pyrimidinnukleotids besteht in der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche zur Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems und/oder zur Stimulation der Nervenregeneration geeignet ist.
- 10 Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen können neben dem Pyrimidinnukleotid die üblichen festen oder flüssigen Träger, Verdünnungs- oder Lösungsmittel bzw. die üblicherweise verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden entsprechend der gewünschten Applikationsart bevorzugt mit einer Wirkstoffkonzentration an
- 15 Pyrimidinnukleotid von 1 – 100 mg, vorzugsweise 5 – 50 mg, weiterhin bevorzugt 7 – 40 mg und insbesondere bevorzugt 10 – 35 mg in bekannter Weise hergestellt.

- Die erfindungsgemäß einsetzbaren Pyrimidinnukleotide sowie die
- 20 erfindungsgemäß einsetzbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen eignen sich für eine intravenöse, intraperitoneale, intramuskuläre, subkutane, rektale, vaginale, transdermale, topische, intradermale, intestinale, orale, intragastrale, intrakutane, intranasale, intrabuccale, perkutane, sublinguale oder irgend eine andere Applikation.

- 25 Die bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen, Dispersionen, Suspensionen, Depotformen
- 30 oder Inhalationslösungen.

- Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen eines
- 35 Pyrimidinnukleotids mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose,

Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß einsetzbaren Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Eine bevorzugte Zusammensetzung enthält beispielsweise Natriumcitrat-Dihydrat, wasserfreie Citronensäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol, Gelatine und gegebenenfalls Farbstoffe.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. Derivaten davon herstellen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen, wie Injektions- oder Infusionslösungen in Betracht. Für die parenterale Applikation eignen sich insbesondere Injektionslösungen eines Pyrimidinnukleotids in physiologischer Kochsalzlösung.

Verfahren zur Herstellung diverser Formulierungen sowie die verschiedenen Applikationsmethoden sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton PA" eingehend beschrieben.

Beispiele

Im folgenden wird am Beispiel von Uridin-5'-monophosphate (UMP) die Wirksamkeit von Pyrimidinnukleotiden zur Behandlung von Schädigungen des peripheren Nervensystems sowie zur Stimulation der Nervenregeneration am

5 Beispiel der Indikation Lumbago beschrieben.

80 weibliche als auch männliche Patienten im Alter zwischen 20 und 63 Jahren wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine einer Behandlung mit UMP und die andere einer Placebo-Behandlung unterzogen

10 wurde.

Die Behandlung erstreckte sich über vier aufeinanderfolgende Tage, wobei die Behandlung auch vorzeitig abgebrochen werden konnte, sobald sich die Symptome derart gebessert hatten, daß eine weitere Behandlung überflüssig

15 wurde.

Appliziert wurde einmal täglich in eine Armvene eine Injektionslösung von 19,349 mg UMP (dies entspricht einer Masse von 12,834 mg Uridin) in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die

20 Vergleichsgruppe erhielt als Placebo nur die 250 ml physiologische Kochsalzlösung ohne einen Wirkstoff.

Für diese klinische Studie wurden nur Patienten mit einer Schmerzintensität von mindestens 40 mm auf der VAS-Skala (VAS: visual analogue scale) ausgewählt.

Die Schmerzintensität wird auf der linearen VAS-Skala in der Einheit "mm" angegeben und wurde bestimmt, indem die Patienten dazu aufgefordert wurden, auf der linearen VAS-Skala den Punkt zu markieren, der ihrer jeweiligen Schmerzintensität entsprach. Dabei wird kein spürbarer Schmerz mit dem Wert 0

30 mm und der größtmögliche Schmerz mit dem Wert 100 mm angegeben.

Die Schmerzintensität der Patienten wurde kontinuierlich überprüft, wobei die Patienten auch die jeweilige Dauer der einzelnen Schmerzperioden anzugeben hatten.

35

Ergebnisse

Bereits innerhalb der ersten 24h nach der ersten Injektion kann ein deutlicher Rückgang der Schmerzen bei den UMP-Patienten gegenüber den Patienten, die nur ein Placebo erhalten hatten, festgestellt werden (s. Tabelle I).

Tabelle I belegt, daß bereits nach kurzer Zeit nach der ersten Injektion die Schmerzintensität im Ruhe- und Bewegungszustand bei der UMP-Patientengruppe stark abnimmt. Der Finger-Boden-Abstand stellt ein Maß für die Beweglichkeit, d.h. für den Grad der Fähigkeit, den Rücken zu beugen, dar und wird in der Einheit "cm" angegeben, wobei der Abstand zwischen der Fingerspitze bei ausgestreckten Armen und dem Bogen bei maximal möglicher Beugung des Rückens gemessen wurde.

15 Tabelle I: Durchschnittswerte der UMP- und Placebo-Patientengruppe

	UMP		Placebo	
	Basislinie	24h nach Inj.	Basislinie	24h nach Inj.
Schmerz im Ruhezustand (mm)	60.3	46.2	63.5	53.6
Schmerz in Bewegung (mm)	76.1	56.9	76.3	65.1
Tägliche Schmerzdauer (h)	15.8	10.7	14.8	11.7
Vorhandensein von Myogelose	100%	90%	100%	100%
Finger-Boden-Abstand (cm)	43.8	32.5	46.8	38.3

20 Tabelle II stellt die Unterschiede im Rückgang der Schmerzintensität im Vergleich von UMP- und Placebo-Patientengruppe heraus.

Tabelle II: Schmerzrückgang bei UMP- und Placebo-Patientengruppe

	Δ UMP	Δ Placebo	Δ UMP - Δ Placebo
Schmerz im Ruhezustand (mm)	-12.8	-9.4	-3.4
Schmerz in Bewegung (mm)	-17.9	-11.1	-6.8
Tägliche Schmerzdauer (h)	-4.3	-2.9	-1.4
Finger-Boden-Abstand (cm)	-10.1	-7.4	-2.7

5

Tabelle II belegt den deutlich besseren Schmerzrückgang bei der UMP-Patientengruppe im Vergleich mit der Placebo-Patientengruppe. Im Verlauf der weiteren drei Tage konnte festgestellt werden, daß sich die Differenzen für den Schmerzrückgang, sowie für die tägliche Schmerzdauer als auch für den Finger-

10 Boden-Abstand der UMP-Patientengruppe (Δ UMP) langsam den Differenzen der Placebo-Patientengruppe (Δ Placebo) angenähert haben, wobei jedoch stets die Absolutwerte der oben genannten Testparameter bei der UMP-Patientengruppe unter den entsprechenden Absolutwerten für die Placebo-Patientengruppe lagen.

15 Somit belegt die durchgeführte klinische Studie eindeutig die pharmakologische Wirksamkeit eines einzeln verabreichten Pyrimidinnukleotids und die bisher in der Fachliteratur vertretene Ansicht, daß nur Kombinationen von Pyrimidinnukleotiden eine angemessene Wirkung erzielen, ist damit widerlegt.

20

Patentansprüche

1. Verwendung eines einzelnen Pyrimidinnukleotids zur Behandlung von
Schädigungen des peripheren Nervensystems und/oder zur Stimulation der
Nervenregeneration.
5
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
den Schädigungen des peripheren Nervensystems um Polyneuropathien,
Neuritiden und/oder Myopathien handelt.
10
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
den Polyneuropathien, Neuritiden und Myopathien um degenerative
Erkrankungen der Wirbelsäule, diabetische Polyneuropathien,
Polyneuropathien nach Alkoholabusus, andere toxische Polyneuropathien,
15 Facialisparesie, Gesichtsneuralgien, multiple Sklerose, Wurzelneuritiden,
Zervikalsyndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Ischialgie, Lumbago,
Interkostalneuralgie, Trigeminusneuralgie und/oder Herpes zoster handelt.
4. Verwendung gemäß eines der vorhergehenden Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß es sich bei dem Pyrimidinnukleotid um Uridin-5'-
20 monophosphat, Uridin-5'-diphosphat, Uridin-5'-triphosphat, Cytidin-5'-
monophosphat, Cytidin-5'-diphosphat oder Cytidin-5'-triphosphat handelt.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
dem Pyrimidinnukleotid um Uridin-5'-monophosphat handelt.
25
6. Verwendung gemäß eines der vorhergehenden Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß das Pyrimidinnukleotid in einer täglichen Dosis von 1 –
100 mg, bevorzugt von 5 – 50 mg und insbesondere bevorzugt von 7 bis 40
30 mg eingesetzt wird.
7. Verwendung eines Pyrimidinnukleotids zur Herstellung einer
pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Schädigungen
des peripheren Nervensystems und/oder zur Stimulation der
Nervenregeneration.
35
8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein einzelnes
Pyrimidinnukleotid als pharmazeutischen Wirkstoff gegebenenfalls

zusammen mit physiologisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen und/oder Lösungsmitteln.

- 5 9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einzeldosis der pharmazeutische Zusammensetzung das Pyrimidinnukleotid in einer Konzentration von 1 – 100 mg, bevorzugt 5 – 50 mg und insbesondere bevorzugt 7 – 40 mg enthält.
- 10 10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Applikation oder zur Injektion geeignet ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/DE 03/01203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/70 A61P25/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WATTIG B ET AL: "NUCLEOTIDES ACCELERATE REGENERATION OF NERVES" ZEITSCHRIFT FUER KLINISCHE MEDIZIN (BERLIN), vol. 46, no. 19, 1991, pages 1371-1373, XP009014725 ISSN: 0233-1608 abstract page 1371, right-hand column ----- -/-	1,2,4,5, 7,8,10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2003

Date of mailing of the international search report

21/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01203

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WATTIG B ET AL: "Acceleration of muscle regeneration by nucleotide administration. Experimental morphometric studies!" ZENTRALBLATT FUR PATHOLOGIE. GERMANY 1991, vol. 137, no. 5, 1991, pages 409-413, XP009014728 ISSN: 0863-4106 abstract page 410, left-hand column	1-5,7,8, 10
X	WATTIG B ET AL: "Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides--electroneurophysiological and morphometrical investigations." ACTA HISTOCHEMICA. SUPPLEMENTBAND. GERMANY 1992, vol. 42, 1992, pages 333-339, XP009014730 ISSN: 0567-7556 abstract	1,2,4,5, 7,8,10
X	DE 42 04 108 A (Kragler Peter) 19 August 1993 (1993-08-19) abstract page 3, line 43-49	1-3,7,8, 10
X	KRETSCHMAR C ET AL: "Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation!" FORTSCHRITTE DER MEDIZIN. GERMANY 20 NOV 1996, vol. 114, no. 32, 20 November 1996 (1996-11-20), pages 439-443, XP009014727 ISSN: 0015-8178 abstract S.439, rechte Spalte, bis S. 440, linke Spalte, Ende des 1. Absatzes table 4	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/01203

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4204108	A	19-08-1993	DE 4204108 A1	19-08-1993
			AT 181831 T	15-07-1999
			WO 9315738 A1	19-08-1993
			DE 59309684 D1	12-08-1999
			EP 0579806 A1	26-01-1994
			ES 2135462 T3	01-11-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/01203

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/70 A61P25/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WATTIG B ET AL: "NUCLEOTIDES ACCELERATE REGENERATION OF NERVES" ZEITSCHRIFT FUER KLINISCHE MEDIZIN (BERLIN), Bd. 46, Nr. 19, 1991, Seiten 1371-1373, XP009014725 ISSN: 0233-1608 Zusammenfassung Seite 1371, rechte Spalte --- -/--	1,2,4,5, 7,8,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/08/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Greif, G

BEST AVAILABLE COPY

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WATTIG B ET AL: "Acceleration of muscle regeneration by nucleotide administration. Experimental morphometric studies!" ZENTRALBLATT FÜR PATHOLOGIE. GERMANY 1991, Bd. 137, Nr. 5, 1991, Seiten 409-413, XP009014728 ISSN: 0863-4106 Zusammenfassung Seite 410, linke Spalte</p> <p>---</p>	1-5,7,8, 10
X	<p>WATTIG B ET AL: "Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides—electroneurophysiological and morphometrical investigations." ACTA HISTOCHEMICA. SUPPLEMENTBAND. GERMANY 1992, Bd. 42, 1992, Seiten 333-339, XP009014730 ISSN: 0567-7556 Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1,2,4,5, 7,8,10
X	<p>DE 42 04 108 A (KRAGLER PETER) 19. August 1993 (1993-08-19) Zusammenfassung Seite 3, Zeile 43-49</p> <p>---</p>	1-3,7,8, 10
X	<p>KRETSCHMAR C ET AL: "Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation!" FORTSCHRITTE DER MEDIZIN. GERMANY 20 NOV 1996, Bd. 114, Nr. 32, 20. November 1996 (1996-11-20), Seiten 439-443, XP009014727 ISSN: 0015-8178 Zusammenfassung S.439, rechte Spalte, bis S. 440, linke Spalte, Ende des 1. Absatzes Tabelle 4</p> <p>-----</p>	1-10

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/01203

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4204108 A	19-08-1993	DE 4204108 A1	19-08-1993
		AT 181831 T	15-07-1999
		WO 9315738 A1	19-08-1993
		DE 59309684 D1	12-08-1999
		EP 0579806 A1	26-01-1994
		ES 2135462 T3	01-11-1999

BEST AVAILABLE COPY